·综述与专论·

短链脂肪酸在 2 型糖尿病中的作用研究进展

姜荣生，张龙，管其凡，张静，吴元丰，刘明军*

130117 吉林省长春市，长春中医药大学针灸推拿学院

*通信作者：刘明军，教授；E-mail：195433711@qq.com

【摘要】 短链脂肪酸（SCFAs）在肠道微生物群（GM）调控宿主代谢中起到了主要介导作用，且与 2 型糖尿病（T2DM）密切相关，可改善 T2DM 患者的血糖、体质量和血脂指标。尽管有学者认为 SCFAs 有望成为 T2DM 的新型治疗靶点，但目前尚未有相关综述。本文总结了短链脂肪酸的生物学特性，讨论了 SCFAs 调节食欲、炎症、胰岛 β 细胞、脂质代谢与肝脏糖原代谢的证据，进一步明确调控短链脂肪酸在 T2DM 中的作用及其研究进展，探讨了调控短链脂肪酸治疗 T2DM 的潜力。

【关键词】 糖尿病，2 型；短链脂肪酸；胃肠道微生物组；代谢；研究进展

【中图分类号】 R 587.1 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0533

Advances in the Role of Short-chain Fatty Acids in Type 2 Diabetes

*JIANG Rongsheng，ZHANG Long，GUAN Qifan，ZHANG Jing，WU Yuanfeng，LIU Mingjun**

School of Acupuncture and Tuina，Changchun University of Chinese Medicine，Changchun 130117，*China*

**Corresponding author：LIU Mingjun，Professor；E-mail：* 195433711@qq.com

【Abstract】 Short-chain fatty acids（SCFAs）play a major mediating role in gut microbiota（GM）regulation of host metabolism and are strongly associated with type 2 diabetes mellitus （T2DM），which improves glycemic，body weight，and lipid indices in T2DM patients. Although it has been suggested that SCFAs are expected to be novel therapeutic targets for T2DM，no review has been conducted. Therefore，this paper summarizes the biological properties of SCFAs，discusses the evidence that SCFAs regulate appetite，inflammation，pancreatic β-cells，lipid metabolism and hepatic glycogen metabolism，further clarifies the progress of research on regulating the role of SCFAs in T2DM and their mechanisms，and explores the potential of regulating SCFAs for the treatment of T2DM.

【Key words】 Diabetes mellitus，type 2；Short chain fatty acid；Gastrointestinal microbiome；Metabolism；Research progress

2 型糖尿病（T2DM）是导致死亡的主要原因，也是人类社会重要健康问题之一。有数据显示，当前全球成年人糖尿病患者数量高达 4.63 亿，其中 90% 为 T2DM[1]。T2DM 需要长期服药，治疗周期长且易产生并发症，给医疗卫生系统带来了巨大压力。

近年来的研究证实了肠道微生物群（GM）影响宿主能量代谢且与 T2DM 发病机制密切相关[2]，作为 GM 衍生物的短链脂肪酸（SCFAs）在这种联系中发挥了重要作用。临床研究发现，SCFAs 可改善 T2DM 患者的血糖、体质量及胰岛素抵抗（IR）[3-4]，并提高葡萄糖耐量[5]。进一步探究 SCFAs 在这一过程中发挥的作用及生物学机制对后续的研究及临床策略的制定具有积极意义。

1 文献检索策略

英文检索策略：以“Short-chain fatty acids；Fatty Acids，Volatile；SCFAs；Type 2 Diabetes Mellitus；Type 2 Diabetes；T2DM；Insulin resistance；Insulin Sensitivity”为关键词检索 PubMed、Web of science、OVID Medline、Scopus 数据库。中文检索策略：以“短

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82174525）；吉林省科技发展计划项目（YDZJ202201ZYTS195）

引用本文：姜荣生，张龙，管其凡，等．短链脂肪酸在 2 型糖尿病中的作用研究进展［J］．中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］．DOI：［www.chinagp.net］

JIANG R S，ZHANG L，GUAN Q F，et al. Advances in the role of short-chain fatty acids in type 2 diabetes［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

链脂肪酸、乙酸、丙酸、丁酸；2 型糖尿病、糖尿病；肠道微生物群、肠道菌群”为关键词，检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网及中国生物医学文献服务系统。检索时间为建库至 2023 年 3 月 25。文献纳入标准：基于短链脂肪酸治疗 2 型糖尿病的临床研究、基础研究以及对相关文献、数据二次分析的研究。文献排除标准：重复发表的文献、无法获得完整数据的文献、存在明显错误的文献。

2 SCFAs 的产生与转运

SCFAs 主要包括乙酸、丙酸和丁酸[6]。SCFAs 的底物主要是膳食纤维和蛋白质[7]，这些物质在发酵产生 SCFAs 的过程中为宿主提供能量。SCFAs 主要产生于肠道，多个菌种参与这一过程，是其外源性来源。细胞代谢过程中的脂肪酸氧化也会产生 SCFAs，是其内源性来源[8]。因此，GM 与饮食是影响 SCFAs 产生的重要因素。

大部分 SCFAs 在产生后通过单羧酸盐转运蛋白和钠偶联的单羧酸盐转运蛋白 1 介导的主动转运被结肠细胞迅速吸收[9]，一部分未解离的 SCFAs 通过被动扩散被结肠吸收。被结肠吸收后 SCFAs 进入血液循环，但在通过门静脉进入肝脏后被肝细胞代谢[10]，最终有约 5% 的 SCFAs 被排出体外[11]。丁酸为肠道细胞的生长提供能量[12]；丙酸主要被肝脏吸收利用，作为糖异生的底物参与宿主代谢[13]；大部分乙酸进入外周循环。

3 SCFAs 的主要信号传导途径

3.1 G 蛋白偶联受体（GPCRs）

GPCRs 参与人体绝大多数的细胞和生理功能，GPR41、GPR43 和 GPR109a 是已被确定的 SCFAs 重要受体，其中 GPR43 又称为 FFAR2，GPR41 又称为 FFAR3[14-15]。FFAR2 存在于宿主整个胃肠道和脂肪组织以及胰岛 α、β 细胞，肠内分泌细胞，免疫细胞等。同样，FFAR3 在宿主结肠、交感神经、脂肪组织和免疫组当中广泛表达。GPR109a 的表达位点以结肠和免疫细胞为主。

共有 4 种异源三聚体 G 蛋白（Gαs、Gαi/o、Gαq/11 和 Gα12/13）与激活后的 GPCRs 结合，进而作用于单个或多个效应器[16]。FFAR2、FFAR3 和 GPR109a 均可与百日咳毒素敏感性 Gαi/o 蛋白偶联，抑制腺苷酸环化酶的活性，减少环磷酸腺苷的产生[17]。FFAR2 还与 PTX 不敏感的 Gαq/11 蛋白偶联[18]，激活磷脂酶 C，促进位于内质网上的肌醇三磷酸受体的活化，导致 Ca^{+} 浓度增加[19]。GPR109a 最初被认为是维生素 B_3 或烟酸的受体[20]，随后的研究发现丁酸和 β-羟基丁酸也是 GPR109a 的配体[21]。SCFAs 可以通过 FFAR2/GPR109a 受体对 DNA 的甲基化产生影响，使 Treg 细胞的数量增加。同时还可抑制胰岛素分泌，并在 T2DM 胰腺 β 细胞中下调[22-23]。可见 GPCRs 与 SCFAs 的结合影响着宿主代谢，对改善 T2DM 的管理有积极意义。

3.2 组蛋白去乙酰化酶（HDACs）

SCFAs 是天然的 HDACs 抑制剂，可通过转运体进入细胞对 HDACs 产生抑制作用，也可通过激活 GPCRs 间接抑制 HDACs[24]。SCFAs 对 HDACs 的抑制作用受浓度影响，高浓度的 SCFAs 产生的抑制作用更明显。早在 1978 年，研究人员就已经发现 SCFAs 对 HDACs 的抑制作用[25]中丁酸的作用比丙酸的作用更为明显[26]。乙酸对 HDACs 的抑制作用存在不同的研究结果，部分研究表明乙酸几乎不存在 HDACs 抑制作用[27]，但也有研究表明外源性补充乙酸可以显著降低大鼠脑和肝中的 HDACs 水平[28]。这表明乙酸对 HDACs 的抑制作用具有组织依赖性。因此，SCFAs 对 HDACs 的抑制作用可能受到浓度与组织的影响。

4 SCFAs 在 T2DM 中的作用

4.1 调节食欲

胰高血糖素样肽 -1（GLP-1）和肽酪氨酸主要由肠 L 细胞产生，二者可激活 POMC/CART 神经元，并抑制 AgRP/NPY 神经元，从而减少饮食摄入[29]。肥胖人群的 GLP-1 释放水平较低，静脉注射乙酸钠会提高人体血浆内肽酪氨酸和 GLP-1 浓度[30]。动物实验发现，SCFAs 激活 FFAR2 可以增强肠 L 细胞分泌 GLP-1 和肽酪氨酸[31-32]，而 FFAR2 和 FFAR3 的敲除会降低 SCFAs 所诱导的 GLP-1 释放[33]。已有确切的证据表明迷走神经中 GLP-1 受体激活可以调节饮食摄入及能量代谢[34]，切除迷走神经可以消除 GLP-1 和肽酪氨酸所诱导的进食减少[35]。即 SCFAs 刺激肠 L 细胞分泌 GLP-1，通过激活迷走神经中的 GLP-1 受体诱导下丘脑产生饱腹感信号。GLP-1 可以增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌（GSIS）从而降低葡萄糖的循环水平，同时还抑制胰高血糖素分泌从而减少内源性葡萄糖的产生，达到减少食物摄入和减慢胃排空的效果[36]。

瘦素通过抑制外侧下丘脑含有表达黑色素浓缩激素和食欲素的神经元来减少饮食摄入[37]。有研究表明，SCFAs 可通过激活 FFAR2 和 FFAR3 刺激瘦素的表达[38]，乙酸在这一过程中的作用比较明显。尽管这些证据表明 SCFAs 可以促进瘦素的表达，但这一过程能否突破肥胖个体的瘦素抵抗而调节食欲仍缺乏明确的证据。饥饿素是一种由饥饿素细胞产生的促食欲激素。研究表明，摄入菊粉会使瘦个体和肥胖个体均表现出 SCFAs 水平的升高和饥饿素水平的降低[39]。相关动物实验结果同样

显示，注射 SCFAs 后，羯羊的血浆饥饿素浓度下降[40]。尽管这些结果体现了 SCFAs 与饥饿素之间可能存在关联，但具体的生物学机制仍需进一步探索。

4.2 调节炎症

肠道作为一个半渗透的物理屏障，可以限制细菌和分子的渗透。T2DM 患者存在显著的 GM 失调，导致肠粘膜屏障受损，使脂多糖不断渗入血液中，引发炎症[41]。SCFAs 则可以通过维持肠道屏障功能和对免疫细胞及炎性因子的调节来缓解炎症状态，对改善 T2DM 具有积极意义。

丁酸作为结肠细胞的主要能量来源，对于维持结肠稳态具有重要意义。丁酸钠通过促进上皮细胞增殖以及增加肠内膜紧密连接蛋白如 occludin 和 zona occludens-1 的表达来维持肠道屏障的完整性[42]，还可促进转录因子 SP1 与 Claudin-1 启动子之间的相互作用来增加 Claudin-1 转录，增强肠道屏障功能[43]。

SCFAs 通过抑制 HDACs 来影响单核细胞、巨噬细胞的成熟，从而下调白介素 -6（IL-6）和白介素 -12（IL-12）等炎性因子的表达[44-45]。SCFAs 对结肠 Treg 细胞的调节作用促进了幼稚 CD_4^+T 细胞分化为抗炎 FOXP3 Tregs[46]，同时可以提高抗炎因子白介素 -10（IL-10）的表达，从而抑制炎症[47]。其次，丁酸还通过抑制 NFκB 转录活性降低 iNOS，TNF-α 和 IL-6 的表达，并增强 IL-10 的表达[48-49]。可见，SCFAs 对免疫细胞和炎性因子的调节主要通过 NF-κB 通路来实现[50]，SCFAs 抑制 HDACs 的功能也发挥了抗炎作用。

4.3 调节胰岛 β 细胞

胰岛 β 细胞在调节血糖、维持葡萄糖稳态中发挥着重要作用。T2DM 患者常有胰岛 β 细胞功能障碍，这可能是炎症和代谢功能受损的应激表现。维持或改善 β 细胞的功能和状态是治疗 T2DM 的主要目标之一。动物实验结果显示，丁酸盐可以促进胰岛素基因表达的显著上升和 β 细胞数量的增加，而乙酸盐、丙酸盐的作用并不明显。研究者认为丁酸盐可能主要通过其 HDACs 抑制活性介导而使 β 细胞数量增加[51]。人体实验发现 SCFAs 以浓度依赖性的方式影响人类胰岛细胞的活力，1 mmol/L 和 2 mmol/L 的乙酸和丁酸可以预防 STZ 诱导的 β 细胞凋亡，并通过支持线粒体呼吸功能，防止 STZ 诱导的 β 细胞耗氧率的降低[52]。

SCFAs 对 GSIS 的影响已被关注多年[53]，但具体作用机制尚不明确。在动物实验中，乙酸可以通过激活副交感神经来促进 GSIS[54]；但在人类实验中，乙酸并未表现出对 GSIS 的促进作用[55]。尽管在人类和动物实验中产生了不同结果，但这可能是 FFAR2 的药理学性质和实验对象的物种差异所造成的，可以确定的是，FFAR2 是一个有潜力的 T2DM 治疗靶点[55]。另外的研究则结果显示 FFAR2 和 FFAR3 对 GSIS 产生负向调节[56-57]，这似乎提示 FFAR2 和 FFAR3 拮抗剂的应用是治疗 T2DM 的新手段。

总之，SCFAs 通过调节 β 细胞的数量和活力、增强线粒体功能、抑制 HDACs 等途径来调节胰岛素的分泌，FFAR2 和 FFAR3 在其中发挥的具体作用有待于进一步的探索和确认。动物实验与临床研究的结果存在矛盾，同类型的实验也出现不一致的结果，这可能与实验的具体实施方式和物种特异性有关。

4.4 改善骨骼肌 IR

骨骼肌 IR 是 T2DM 的重要特征，也是评价 T2DM 严重程度的指标之一[58]，导致这一现象的原因主要有线粒体功能障碍、糖原合成受损及胰岛素信号传导受损。

运动是 T2DM 的治疗措施之一，通过增加能量消耗，减少脂质累积改善 T2DM 的症状。有研究探讨了运动对骨骼肌 IR 的影响，发现运动对 T2DM 模型大鼠的 GM 分布产生影响，从而逆转了 SCFAs 的减少。进一步分析发现，乙酸通过增加骨骼肌的自噬来改善 IR，这一过程可能涉及 SCFAs/GPR43 信号轴[59]。

在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中，补充丁酸盐可以降低肥胖和 IR，促进 PGC-1α 活性可能是这一过程中重要的分子机制，AMPK 的活化和抑制 HDACs 有助于 PGC-1α 的调控[60]。另一项研究中，丁酸盐通过增加 IRS-1 启动子的组蛋白乙酰化来改善骨骼肌的胰岛素敏感性，强调了 HDACs 抑制的直接作用[61]。

总之，SCFAs 通过多个途径改善骨骼肌 IR，这对于维持机体的胰岛素受体质量与数量，保证正常糖摄取，从而缓解 T2DM 具有重要意义。

4.5 调节脂质代谢

SCFAs 不仅可以作为底物参与脂质代谢，同时还可作为调节因子影响脂质代谢。乙酸盐可以抑制肝脏、骨骼肌和脂肪组织中的脂质沉积[62]。丙酸盐可以降低腹部脂肪的分布以及肝脏中的脂质含量[63]。丁酸与脂肪组织中的 GPR109a 受体结合可以增加脂质氧化和能量消耗，减少脂质沉积[64]。

形态测量分析显示，高脂饮食培养 60 d 后，动物模型中会出现脂质沉积状态的肝细胞，占全部肝细胞的 21%[65]。通过饮食补充丁酸盐不仅将产生脂质沉积的肝细胞比例降低到 11%，同时还可减少细胞质脂滴的大小和比例[66]。在 T2DM 模型大鼠中同样观察到了丁酸减轻肝脏脂质沉积的结果[67]。这种结果可能与 SCFAs 增加能量消耗，增强线粒体功能并促进脂肪酸氧化有关[68]。

与白色脂肪相比，褐色脂肪能够产生更多的热量，消耗更多的能量。促进白色脂肪褐变是调节脂质代谢和减轻肥胖的措施之一。如前文所述，SCFAs 可以提高瘦

素的表达，瘦素作用于下丘脑后通过交感神经刺激去甲肾上腺素的分泌。去甲肾上腺素作用于白色脂肪上的β3肾上腺素受体促进白色脂肪褐变[69]。因此，补充膳食纤维提高SCFAs的表达水平可以促进白色脂肪褐变，是调节脂质代谢的方式之一。丁酸盐则通过脑肠神经回路直接刺激褐色脂肪组织的代谢活动，促进脂质氧化[70]，使脂肪细胞体积变小[60]。

大量的研究证明SCFAs促进脂质氧化与AMPK通路有关。乙酸盐减少细胞内三酰甘油、胆固醇酯和乙酸脱氢酶的含量，促进了肠道脂质的消耗。具体而言是通过AMPK/PGC-1α/PPARα途径的上调来促进脂质氧化[71]。在肥胖小鼠中，膳食补充丁酸降低了过氧化物酶体增殖激活受体γ的表达，促进了线粒体解偶联蛋白2的表达，提高AMP与ATP的比率，从而通过AMPK降低脂质合成，促进脂质氧化[72]。另一项研究探索了丁酸盐及其衍生物调节肥胖和IR的前景，明确了丁酸盐和丁酰胺改善了线粒体功能和脂肪酸氧化，激活了AMPK-乙酰辅酶A羧化酶途径，改善葡萄糖稳态[73]。尽管动物实验的结果令人兴奋，但目前仍缺乏人体实验的有力证据来支持这一结论。

4.6 调节肝脏糖原代谢

肝脏是胰腺分泌胰岛素后到达的第一个器官，同时还负责调节葡萄糖的储存与释放，这使得肝脏IR成为T2DM的早期症状[74]，因此，调节肝脏的糖原代谢是治疗T2DM的重要环节。

AMPK在人体能量代谢过程中有重要作用，既往研究认为其具有逆转T2DM相关代谢异常的巨大潜力。通过对人HepG2肝细胞的检测发现丙酸盐与GPR43结合激活AMPK，下调葡萄糖-6-磷酸酶（G6Pase）和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶（PEPCK）的表达，抑制肝糖异生[75]。在T2DM模型大鼠中膳食补充黑米和黑豆壳花青素提取物，增加了多种SCFAs生成细菌的丰度，同时激活AMPK、PI3K和AKT，降低羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶、G6Pase和PEPCK表达，并抑制肝脏糖异生[76]。两项研究的结果具有一致性，提示SCFAs对肝糖异生的调节作用具有一定的潜力。

在T2DM小鼠中，丁酸给药增加了GPR43的表达，同时提高小鼠和HepG2细胞中的糖原储存。具体而言，丁酸通过促进GPR43表达，抑制信号传导蛋白激酶B（PKB，也称Akt），激活糖原合酶激酶3（GSK3）来促进肝细胞当中的糖原代谢[77]。进一步的研究表明，丁酸促进GPR43及其下游蛋白β-arrestin2的表达，抑制Akt的活化，激活AMPK-PGC-1α信号通路和p-GSK3的表达[78]。总之，GPR43-β-arrestin2-AMPK-PGC1-α信号通路在丁酸调节肝糖原代谢的功能中发挥作用。

5 讨论与展望

T2DM属于慢性代谢性疾病，其发病机制涉及多个因素，当前的治疗方案以药物控制血糖为主。但作为一种需终生治疗的疾病，患者的依从性无法得到确切的保证。长时间的高血糖状态导致胰岛β细胞功能下降，容易导致不良后果，而炎症、IR等亦是T2DM的常见伴随症状。可见，T2DM是一种较为复杂的疾病，探索该病的新型治疗方案和管理策略符合疾病的发展状态和治疗需要。GM是人体最大的微生态系统，对人体的代谢有着重大影响。近期研究发现GM紊乱或许是导致T2DM的原因之一，而SCFAs则被认为是潜在的治疗靶标。

SCFAs的主要产生底物是膳食纤维和蛋白质，通过饮食或运动等方式进行干预可对其表达水平产生影响，避免了药物干预带来的不良反应。SCFAs的分布较为广泛，参与机体代谢的多个方面，能够产生多途径的网络生物学效应。这些特性是其被作为潜在靶标的基本条件。随着研究的不断深入，SCFAs在T2DM中的作用被不断发掘。如前文综述，SCFAs在调节食欲、炎症、脂质代谢、糖原代谢以及调节胰岛β细胞的数量和活力、改善骨骼肌IR等方面展现出了积极的研究结果，这提示SCFAs具有治疗T2DM的潜力。

尽管已经有大量的研究表明调控SCFAs对治疗T2DM具有一定的作用，但需要注意的是当前的研究主要集中于动物实验以及体外实验，人体干预的多数结果仅在短期内呈现出积极的结果。同时，多数研究仅体现出了SCFAs与T2DM的相关性，但未能探索出二者之间的确切联系。另外，受限于当前的实验技术，人体试验中无法对肠道中SCFAs生成菌种的活性进行直接检测，也无法保证向人体内补充SCFAs剂量的稳定性，不同研究的结果亦可能存在不一致的结果。这似乎提示SCFAs在疾病的治疗当中是具有双重作用的，这种情况也许与SCFAs的浓度或机体的不同组织、疾病的不同阶段相关。

基于当前的研究已取得的成果，单独调控SCFAs来治疗T2DM尚不成熟，建立可靠的SCFAs治疗T2DM方案仍需要更加深入的研究和临床观察。但基于当前关于SCFAs的研究，可以明确SCFAs在T2DM的治疗中是可以发挥辅助效应的，在治疗策略中加入SCFAs的调控，对减轻肥胖、改善IR以及调节糖脂代谢等是具有积极意义的。

作者贡献：姜荣生负责文章的构思与设计、研究资料的收集与整理、论文撰写；张龙、管其凡负责文献的检索与整理；张静、吴元丰负责论文的润色；刘明军负责论文修订、文章的质量控制及审校、对文章整体负责，

监督管理。

本文无利益冲突。

姜荣生：https://orcid.org/0000-0002-7125-6025

参考文献

[1] GBD CAUSES OF DEATH COLLABORATORS. Global，regional，and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories，1980-2017：a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet，2018，392(10159)：1736-1788. DOI：10.1016/S0140-6736（18）32203-7.

[2] CANFORA E E，MEEX R C R，VENEMA K，et al. Gut microbial metabolites in obesity，NAFLD and T2DM[J]. Nat Rev Endocrinol，2019，15（5）：261-273. DOI：10.1038/s41574-019-0156-z.

[3] VITALE M，GIACCO R，LAIOLA M，et al. Acute and chronic improvement in postprandial glucose metabolism by a diet resembling the traditional Mediterranean dietary pattern：can SCFAs play a role?[J]. Clin Nutr，2021，40（2）：428-437. DOI：10.1016/j.clnu.2020.05.025.

[4] PALACIOS T，VITETTA L，COULSON S，et al. Targeting the intestinal microbiota to prevent type 2 diabetes and enhance the effect of metformin on glycaemia：a randomised controlled pilot study[J]. Nutrients，2020，12（7）：2041. DOI：10.3390/nu12072041.

[5] YADAV H，LEE J H，LLOYD J，et al. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion[J]. J Biol Chem，2013，288（35）：25088-25097. DOI：10.1074/jbc.M113.452516.

[6] HE J，ZHANG P W，SHEN L Y，et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation，glucose and lipid metabolism[J]. Int J Mol Sci，2020，21（17）：6356. DOI：10.3390/ijms21176356.

[7] MACFARLANE G T，MACFARLANE S. Bacteria，colonic fermentation，and gastrointestinal health[J]. J AOAC Int，2012，95（1）：50-60. DOI：10.5740/jaoacint.sge_macfarlane.

[8] FREELAND K R，WILSON C，WOLEVER T M S. Adaptation of colonic fermentation and glucagon-like peptide-1 secretion with increased wheat fibre intake for 1 year in hyperinsulinaemic human subjects[J]. Br J Nutr，2010，103（1）：82-90. DOI：10.1017/S0007114509991462.

[9] TERAMAE H，YOSHIKAWA T，INOUE R，et al. The cellular expression of SMCT2 and its comparison with other transporters for monocarboxylates in the mouse digestive tract[J]. Biomed Res，2010，31（4）：239-249. DOI：10.2220/biomedres.31.239.

[10] BLOEMEN J G，VENEMA K，VAN DE POLL M C，et al. Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at surgery[J]. Clin Nutr，2009，28（6）：657-661. DOI：10.1016/j.clnu.2009.05.011.

[11] PARADA VENEGAS D，DE LA FUENTE M K，LANDSKRON G，et al. Short chain fatty acids （SCFAs）-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. Front Immunol，2019，10：277. DOI：10.3389/fimmu.2019.00277.

[12] MATHEWSON N D，JENQ R，MATHEW A V，et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease[J]. Nat Immunol，2016，17（5）：505-513. DOI：10.1038/ni.3400.

[13] VADDER F D，KOVATCHEVA-DATCHARY P，GONCALVES D，et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits[J]. Cell，2014，156（1/2）：84-96. DOI：10.1016/j.cell.2013.12.016.

[14] BROWN A J，GOLDSWORTHY S M，BARNES A A，et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids[J]. J Biol Chem，2003，278（13）：11312-11319. DOI：10.1074/jbc.M211609200.

[15] POUL E L，LOISON C，STRUYF S，et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation[J]. J Biol Chem，2003，278（28）：25481-25489. DOI：10.1074/jbc.M301403200.

[16] FLOCK T，HAUSER A S，LUND N，et al. Selectivity determinants of GPCR-G-protein binding[J]. Nature，2017，545（7654）：317-322. DOI：10.1038/nature22070.

[17] HOUSLAY M D，MILLIGAN G. Tailoring cAMP-signalling responses through isoform multiplicity[J]. Trends Biochem Sci，1997，22（6）：217-224. DOI：10.1016/s0968-0004（97）01050-5.

[18] MILLIGAN G. G protein-coupled receptors not currently in the spotlight：free fatty acid receptor 2 and GPR35[J]. Br J Pharmacol，2018，175（13）：2543-2553. DOI：10.1111/bph.14042.

[19] KIMURA I，ICHIMURA A，OHUE-KITANO R，et al. Free fatty acid receptors in health and disease[J]. Physiol Rev，2020，100（1）：171-210. DOI：10.1152/physrev.00041.2018.

[20] TUNARU S，KERO J，SCHAUB A，et al. PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect[J]. Nat Med，2003，9（3）：352-355. DOI：10.1038/nm824.

[21] OFFERMANNS S. Hydroxy-carboxylic acid receptor actions in metabolism[J]. Trends Endocrinol Metab，2017，28（3）：227-236. DOI：10.1016/j.tem.2016.11.007.

[22] KAYE D M，SHIHATA W A，JAMA H A，et al. Deficiency of prebiotic fiber and insufficient signaling through gut metabolite-sensing receptors leads to cardiovascular disease[J]. Circulation，2020，141（17）：1393-1403. DOI：10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043081.

[23] WANG N，GUO D Y，TIAN X，et al. Niacin receptor GPR109A inhibits insulin secretion and is down-regulated in type 2 diabetic islet beta-cells[J] .General & Comparative Endocrinology，2016, 237: 98-108. DOI：10.1016/j.ygcen.2016.08.011.

[24] SUN M M，WU W，LIU Z J，et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids，GPCR，and inflammatory bowel diseases[J]. J Gastroenterol，2017，52（1）：1-8. DOI：10.1007/s00535-016-1242-9.

[25] SEALY L，CHALKLEY R. The effect of sodium butyrate on histone modification[J]. Cell，1978，14（1）：115-121. DOI：10.1016/0092-8674（78）90306-9.

[26] JOHNSTONE R W. Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer [J] . Nat Rev Drug Discov, 2002, 1 (4) : 287-299. DOI: 10.1038/nrd772.

[27] WALDECKER M, KAUTENBURGER T, DAUMANN H, et al. Inhibition of histone-deacetylase activity by short-chain fatty acids and some polyphenol metabolites formed in the colon [J] . J Nutr Biochem, 2008, 19 (9) : 587-593. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2007.08.002.

[28] SOLIMAN M L, ROSENBERGER T A. Acetate supplementation increases brain histone acetylation and inhibits histone deacetylase activity and expression [J] . Mol Cell Biochem, 2011, 352 (1/2) : 173-180. DOI: 10.1007/s11010-011-0751-3.

[29] MURPHY K G, BLOOM S R. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis [J] . Nature, 2006, 444 (7121) : 854-859. DOI: 10.1038/nature05484.

[30] FREELAND K R, WOLEVER T M S. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha [J] . Br J Nutr, 2010, 103 (3) : 460-466. DOI: 10.1017/S0007114509991863.

[31] KAJI I, KARAKI S, KUWAHARA A. Short-chain fatty acid receptor and its contribution to glucagon-like peptide-1 release [J] . Digestion, 2014, 89 (1) : 31-36. DOI: 10.1159/000356211.

[32] BROOKS L, VIARDOT A, TSAKMAKI A, et al. Fermentable carbohydrate stimulates FFAR2-dependent colonic PYY cell expansiontoincrease satiety [J] . Mol Metab, 2017, 6 (1) : 48-60. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.10.011.

[33] TOLHURST G, HEFFRON H, LAM Y S, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2 [J] . Diabetes, 2012, 61 (2) : 364-371. DOI: 10.2337/db11-1019.

[34] KRIEGER J P, ARNOLD M, PETTERSEN K G, et al. Knockdown of GLP-1 receptors in vagal afferents affects normal food intake and glycemia [J] . Diabetes, 2016, 65 (1) : 34-43. DOI: 10.2337/db15-0973.

[35] ABBOTT C R, MONTEIRO M, SMALL C J, et al. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY (3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway [J] . Brain Res, 2005, 1044 (1) : 127-131. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.03.011.

[36] DELZENNE N, BLUNDELL J, BROUNS F, et al. Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans [J] . Obes Rev, 2010, 11 (3) : 234-50.

[37] DALAMAGA M, CHOU S H, SHIELDS K, et al. Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: current evidence and therapeutic perspectives [J] . Cell metabolism, 2013, 18 (1) : 29-42.

[38] KIMURA I, OZAWA K, INOUE D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 [J] . Nature Communications, 2013, 4: 1829.

[39] RAHAT-ROZENBLOOM S, FERNANDES J, CHENG J, et al. Acute increases in serum colonic short-chain fatty acids elicited by inulin do not increase GLP-1 or PYY responses but may reduce ghrelin in lean and overweight humans [J] . Eur J Clin Nutr, 2017, 71 (8) : 953-958. DOI: 10.1038/ejcn.2016.249.

[40] FUKUMORI R, SUGINO T, HASEGAWA Y, et al. Plasma ghrelin concentration is decreased by short chain fatty acids in wethers [J] . Domest Anim Endocrinol, 2011, 41 (1) : 50-55. DOI: 10.1016/j.domaniend.2011.04.001.

[41] SOHAIL M U, ALTHANI A, ANWAR H, et al. Role of the gastrointestinal tract microbiome in the pathophysiology of diabetes mellitus [J] . J Diabetes Res, 2017, 2017: 9631435. DOI: 10.1155/2017/9631435.

[42] KUSHWAHA V, RAI P, VARSHNEY S, et al. Sodium butyrate reduces endoplasmic reticulum stress by modulating CHOP and empowers favorable anti-inflammatory adipose tissue immune-metabolism in HFD fed mice model of obesity [J] . Food Chem, 2022, 4: 100079. DOI: 10.1016/j.fochms.2022.100079.

[43] WANG H B, WANG P Y, WANG X, et al. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription [J] . Dig Dis Sci, 2012, 57 (12) : 3126-3135. DOI: 10.1007/s10620-012-2259-4.

[44] CHANG P V, HAO L M, OFFERMANNS S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition [J] . Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111 (6) : 2247-2252. DOI: 10.1073/pnas.1322269111.

[45] CORRÊA-OLIVEIRA R, FACHI J L, VIEIRA A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids [J] . Clin Transl Immunology, 2016, 5 (4) : e73. DOI: 10.1038/cti.2016.17.

[46] GEUKING M B, MCCOY K D, MACPHERSON A J. Metabolites from intestinal microbes shape Treg [J] . Cell Res, 2013, 23 (12) : 1339-1340. DOI: 10.1038/cr.2013.125.

[47] DE OLIVEIRA F L, SALGAÇO M K, DE OLIVEIRA M T, et al. Exploring the potential of Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175 as promising psychobiotics using SHIME [J] . Nutrients, 2023, 15 (6) : 1521. DOI: 10.3390/nu15061521.

[48] PARK J S, LEE E J, LEE J C, et al. Anti-inflammatory effects of short chain fatty acids in IFN-gamma-stimulated RAW 264.7 murine macrophage cells: involvement of NF-kappaB and ERK signaling pathways [J] . Int Immunopharmacol, 2007, 7 (1) : 70-77. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.08.015.

[49] SEGAIN J P, RAINGEARD DE LA BLÉTIÈRE D, BOURREILLE A, et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease [J] . Gut, 2000, 47 (3) : 397-403. DOI: 10.1136/gut.47.3.397.

[50] CHEN G X, RAN X, LI B, et al. Sodium butyrate inhibits inflammation and maintains epithelium barrier integrity in a TNBS-induced inflammatory bowel disease mice model [J] . EBioMedicine, 2018, 30: 317-325. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.03.030.

[51] ZHANG Y C, LEI Y T, HONARPISHEH M, et al. Butyrate and class I histone deacetylase inhibitors promote differentiation of neonatal porcine islet cells into beta cells [J] . Cells, 2021, 10 (11) : 3249. DOI: 10.3390/cells10113249.

[52] HU S X, KUWABARA R, DE HAAN B J, et al. Acetate and butyrate improve β-cell metabolism and mitochondrial respiration under oxidative stress [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (4): 1542. DOI: 10.3390/ijms21041542.

[53] XIMENES H M, HIRATA A E, ROCHA M S, et al. Propionate inhibits glucose-induced insulin secretion in isolated rat pancreatic islets [J]. Cell Biochem Funct, 2007, 25 (2): 173-178. DOI: 10.1002/cbf.1297.

[54] PERRY R J, PENG L, BARRY N A, et al. Acetate mediates a microbiome-brain-β-cell axis to promote metabolic syndrome [J]. Nature, 2016, 534 (7606): 213-217. DOI: 10.1038/nature18309.

[55] PRIYADARSHINI M, VILLA S R, FULLER M, et al. An acetate-specific GPCR, FFAR2, regulates insulin secretion [J]. Mol Endocrinol, 2015, 29 (7): 1055-1066. DOI: 10.1210/me.2015-1007.

[56] PRIYADARSHINI M, LAYDEN B T. FFAR3 modulates insulin secretion and global gene expression in mouse islets [J]. Islets, 2015, 7 (2): e1045182. DOI: 10.1080/19382014.2015.1045182.

[57] TANG C, AHMED K, GILLE A, et al. Loss of FFA2 and FFA3 increases insulin secretion and improves glucose tolerance in type 2 diabetes [J]. Nat Med, 2015, 21 (2): 173-177. DOI: 10.1038/nm.3779.

[58] BOON J, HOY A J, STARK R, et al. Ceramides contained in LDL are elevated in type 2 diabetes and promote inflammation and skeletal muscle insulin resistance [J]. Diabetes, 2013, 62 (2): 401-410. DOI: 10.2337/db12-0686.

[59] YANG L, LIN H Q, LIN W T, et al. Exercise ameliorates insulin resistance of type 2 diabetes through motivating short-chain fatty acid-mediated skeletal muscle cell autophagy [J]. Biology, 2020, 9 (8): 203. DOI: 10.3390/biology9080203.

[60] GAO Z G, YIN J, ZHANG J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice [J]. Diabetes, 2009, 58 (7): 1509-1517. DOI: 10.2337/db08-1637.

[61] CHRIETT S, ZERZAIHI O, VIDAL H, et al. The histone deacetylase inhibitor sodium butyrate improves insulin signalling in palmitate-induced insulin resistance in L6 rat muscle cells through epigenetically-mediated up-regulation of Irs1 [J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 439: 224-232. DOI: 10.1016/j.mce.2016.09.006.

[62] YAMASHITA H, MARUTA H, JOZUKA M, et al. Effects of acetate on lipid metabolism in muscles and adipose tissues of type 2 diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2009, 73 (3): 570-576. DOI: 10.1271/bbb.80634.

[63] CHAMBERS E S, VIARDOT A, PSICHAS A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults [J]. Gut, 2015, 64 (11): 1744-1754. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307913.

[64] AHMED K, TUNARU S, OFFERMANNS S. GPR109A, GPR109B and GPR81, a family of hydroxy-carboxylic acid receptors [J]. Trends Pharmacol Sci, 2009, 30 (11): 557-562. DOI: 10.1016/j.tips.2009.09.001.

[65] WILLEBRORDS J, PEREIRA I V, MAES M, et al. Strategies, models and biomarkers in experimental non-alcoholic fatty liver disease research [J]. Prog Lipid Res, 2015, 59: 106-125. DOI: 10.1016/j.plipres.2015.05.002.

[66] MATHEUS V A, MONTEIRO L, OLIVEIRA R B, et al. Butyrate reduces high-fat diet-induced metabolic alterations, hepatic steatosis and pancreatic beta cell and intestinal barrier dysfunctions in prediabetic mice [J]. Exp Biol Med, 2017, 242 (12): 1214-1226. DOI: 10.1177/1535370217708188.

[67] KHAN S, JENA G. Sodium butyrate reduces insulin-resistance, fat accumulation and dyslipidemia in type-2 diabetic rat: a comparative study with metformin [J]. Chem Biol Interact, 2016, 254: 124-134. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.06.007.

[68] DENG M J, QU F, CHEN L, et al. SCFAs alleviated steatosis and inflammation in mice with NASH induced by MCD [J]. J Endocrinol, 2020, 245 (3): 425-437. DOI: 10.1530/JOE-20-0018.

[69] CARON A, LEE S, ELMQUIST J K, et al. Leptin and brain-adipose crosstalks [J]. Nat Rev Neurosci, 2018, 19 (3): 153-165. DOI: 10.1038/nrn.2018.7.

[70] LI Z, YI C X, KATIRAEI S, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit [J]. Gut, 2018, 67 (7): 1269-1279. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314050.

[71] ARAÚJO J R, TAZI A, BURLEN-DEFRANOUX O, et al. Fermentation products of commensal bacteria alter enterocyte lipid metabolism [J]. Cell Host Microbe, 2020, 27 (3): 358-375.e7. DOI: 10.1016/j.chom.2020.01.028.

[72] DEN BESTEN G, BLEEKER A, GERDING A, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPARγ-dependent switch from lipogenesis to fat oxidation [J]. Diabetes, 2015, 64 (7): 2398-2408. DOI: 10.2337/db14-1213.

[73] MOLLICA M P, MATTACE RASO G, CAVALIERE G, et al. Butyrate regulates liver mitochondrial function, efficiency, and dynamics in insulin-resistant obese mice [J]. Diabetes, 2017, 66 (5): 1405-1418. DOI: 10.2337/db16-0924.

[74] PATEL B M, GOYAL R K. Liver and insulin resistance: new wine in old bottle!!! [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 862: 172657. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172657.

[75] YOSHIDA H, ISHII M, AKAGAWA M. Propionate suppresses hepatic gluconeogenesis via GPR43/AMPK signaling pathway [J]. Arch Biochem Biophys, 2019, 672: 108057. DOI: 10.1016/j.abb.2019.07.022.

[76] SUN M B, LI D, HUA M, et al. Black bean husk and black rice anthocyanin extracts modulated gut microbiota and serum metabolites for improvement in type 2 diabetic rats [J]. Food Funct, 2022, 13 (13): 7377-7391. DOI: 10.1039/d2fo01165d.

[77] ZHANG W Q, ZHAO T T, GUI D K, et al. Sodium butyrate improves liver glycogen metabolism in type 2 diabetes mellitus [J]. J Agric Food Chem, 2019, 67 (27): 7694-7705. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b02083.

[78] ZHAO T T, GU J L, ZHANG H X, et al. Sodium butyrate-modulated mitochondrial function in high-insulin induced HepG2 cell dysfunction [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 1904609. DOI: 10.1155/2020/1904609.

（收稿日期：2023-04-20；修回日期：2023-10-05）

（本文编辑：赵跃翠）